



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*) DAN TEMULAWAK
(*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP
UKURAN TUMOR DAN GAMBARAN HISTOLOGI PARU DAN KELENJAR LIMFE AKSILLA
MENCIT C3H YANG TELAH DIINOKULASI SEL *ADENOCARCINOMA MAMMAE***

ARTIKEL KARYA ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :
Dimas Mardiawan
NIM : G2A002059

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006**

**HALAMAN PENGESAHAN
ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*) DAN TEMULAWAK
(*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP
UKURAN TUMOR DAN GAMBARAN HISTOLOGI PARU DAN KELENJAR LIMFE AKSILLA
MENCIT C3H YANG TELAH DIINOKULASI SEL *ADENOCARCINOMA MAMMAE***

Telah diuji dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro pada tanggal 29 Juli 2006 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

Semarang, Agustus 2006

Ketua Penguji

Penguji

dr. A Zulfa Juniarto, Msi, Med
NIP : 132 163 896

dr. Fifin L Rahmi, MS, SpM
NIP : 131 844 804

Pembimbing

dr. Udadi Sadhana, M.Kes
NIP : 131 967 650

Effect of Providing *Catharanthus roseus* and *Curcuma xanthorrhiza* in Tumor Size, Lungs Histology Description and Axilla Lymph of Mice C3H inoculated with *Adenocarcinoma mammae* Cell

Dimas Mardiawan¹, Udadi Sadhana²

Abstract

Background: *Catharanthus roseus* could inhibit the mitosis in tumor cell, while *Curcuma xanthorrhiza* beside could activate immune system it also more triggered *Catharanthus roseus* to killed cancer. The objective of this research is to find out the effect of *Catharanthus roseus* and *Curcuma xanthorrhiza* in Tumor Size macroscopically and Lungs Histology Description and axilla lymph Mice C3H inoculated by *Adenocarcinoma mammae*.

Method: Laboratory experiment with "Post Test Only Control Group Design". There were six samples of Mice C3H that inoculated with *Adenocarcinoma mammae* than divided into two groups randomly. First group as the controllers and the second were provided with *Catharanthus roseus* and *Curcuma xanthorrhiza*. The treatment lasted for three weeks. Then the mice were killed and all tumors, lungs, and lymph were taken out. The tumors then were weighed and measured while the lungs and the lymph were seen its histology description. The data normality is tested with Kolmogorov-Smirnov, and continued with T-test and Mann-Whitney analysis.

Result: The result shown that there were differences in weight ($p = 0.024$) and tumor volume ($p = 0.046$) that means ($p < 0.05$). It was not proved that there were any meta-static in lungs or axilla lymph in both groups.

Conclusion: The providing of *Catharanthus roseus* 19.5 mg/object/day and *Curcuma xanthorrhiza* 10.4 mg/object/day combination for three weeks resulted in the difference of weigh and volume of tumor. It also shown that there was no meta-static in lungs or axilla lymph in both groups.

Keywords: *Caranthasus roseus*, *Curcuma xanthorrhiza*, tumor size, lungs, and axilla lymph.

¹ Student of Medical Faculty, Diponegoro University

² Lecturer of Pathology Anatomy Medical faculty, Diponegoro University

PENDAHULUAN

Belakangan ini terjadi fenomena baru dalam masyarakat dalam bidang kesehatan yaitu makin banyaknya penggunaan tanaman alami berkhasiat (*herbal medicine*) sebagai pengobatan alternatif dalam mengobati berbagai jenis penyakit disebabkan oleh makin menurunnya daya jangkau masyarakat akan pengobatan moderen serta masih terbatasnya sarana pengobatan modern dalam menghadapi penyakit pada saat ini terutama penyakit kanker.¹

Tanaman alami berkhasiat sebagai kekayaan alam yang belum banyak digali dan dikembangkan secara mendalam, masih terbuka untuk diteliti untuk menemukan obat-obat yang efektif untuk mengobati suatu penyakit, relatif tidak toksik dan dapat menyempurnakan terapi sebelumnya.²

Tapak dara dengan nama ilmiah *Vinca rosea*, tetapi ada juga yang menyebutnya *Lochnera rosea* atau *Catharanthus roseus*, mengandung senyawa-senyawa alkaloid, diantaranya adalah vinblastin dan vinkristin.³ Senyawa vinblastin dikenal juga sebagai teukoblastin atau leukoblastin, ada juga yang menyebut senyawa vincristin dengan teucocristine atau leucocristine. Kedua senyawa tersebut sangat poten menghambat polimerasi mikrotubuli mitotik sehingga dapat menghambat proses mitosis pada metafase.⁴

Temulawak mengandung kurkumin yang berkhasiat sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan antitumor.⁵ Pemberian kurkumin dapat mengaktifkan sel limfosit T, sel limfosit B dan makrofag yang berfungsi sebagai media dalam sistem kekebalan pada tikus percobaan.⁵ Disamping itu, kurkumin juga bersifat memperkuat obat-obat sitotoksik lain seperti vinblastin dan vinkristin yang terkandung didalam tapak dara.⁶

Sel kanker membutuhkan nutrisi dan oksigen untuk hidup. Karena kecepatan pembelahan dan metabolismenya yang tinggi, sel kanker membutuhkan suplai lebih dengan cara memperbanyak pembuluh darah yang mendarahi sel kanker jadi angiogenesis memegang peranan penting pada kehidupan sel kanker.⁷

Neovaskularisasi atau penambahan pembuluh darah akan memudahkan proses penyebaran kanker atau yang sering kita kenal dengan metastasis. Penyebaran kanker ini memerlukan interaksi sistematis antara sel kanker payudara, sel payudara normal, stroma, dan jaringan normal sekitarnya.¹

Kelenjar getah bening sentinel adalah kelenjar getah bening pertama yang menerima aliran atau yang menjadi daerah metastasis pertama apabila terjadi metastasis secara limfatik. Lokasi kelenjar ini di daerah aksilla. Organ yang tidak luput dari kemungkinan metastasis sel kanker ini adalah organ paru. Metastasis

karsinoma payudara melalui sistem vena akan menyebabkan terjadinya metastasis ke paru-paru dan organ-organ lainnya.⁸ Maka dari itu diperlukan penelitian lebih lanjut pada mencit C3H yang diinokulasi sel Adenokarsinoma mama untuk mengetahui efek pemberian kombinasi ekstrak tapak dara dan temulawak terhadap perubahan ukuran tumor, metastasis sel kanker tersebut pada organ paru dan kelenjar limfe aksilla mencit C3H.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai efek kombinasi tapak dara dan temulawak sebagai bahan alami yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif yang mempunyai potensi terapi yang berkhasiat yang tidak kalah baiknya dengan terapi pengobatan moderen.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian eksperimental ini adalah *Post test – Only Control Group Design*, dengan randomisasi acak sederhana, dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK-UNDIP dan Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang selama kurang lebih dua belas minggu. Sampel penelitian berjumlah enam ekor mencit C3H. Mencit diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang, dengan kriteria inklusi umur 12-16 minggu, berat badan 20-25 gram, sehat, aktivitas dan tingkah laku normal serta diinokulasi sel *Adenocarcinoma mammae*. Sebagai kriteria eksklusi yaitu; mencit yang sakit dan mati. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan, alat preparasi dan inokulasi sel *Adenocarcinoma mammae*, alat dan bahan pembuatan preparat tumor, organ paru, dan kelenjar limfe aksilla, sonde lambung, toples plastik, mikroskop, *object glass* dan *deck glass*, mencit donor, mencit resipien, *Chloroform*, ekstrak tapak dara 19,5 mg/ekor/hari, ekstrak temulawak 10,4 mg/ekor/hari dan larutan formalin buffer 10%.

Mencit diadaptasi selama satu minggu dan diberi pakan standar dan pemberian minum diberikan secara *ad libitum*. Pada minggu ke-dua seluruh mencit diinokulasi sel *Adenocarcinoma mammae* dengan dosis 0,2 ml sub cutan aksila kiri, kemudian dibagi secara acak menjadi dua kelompok, dengan jumlah masing-masing kelompok sebanyak lima ekor. Mulai minggu ke-empat sampai ke-enam kelompok kontrol (K) hanya diberi pakan standar saja, sedangkan kelompok perlakuan (P) diberi pakan standar dan ekstrak tapak dara dengan dosis 19,5 mg/ekor/hari serta temulawak dengan dosis 10,4 mg/ekor/hari melalui sonde lambung. Ekstrak tapak dara dan temulawak merupakan hasil ekstraksi tumbuhan tapak dara dan temulawak yang diperoleh atas bantuan PT

Pada minggu ke-tujuh, seluruh mencit diterminasi dengan cara dekapitasi, kemudian diambil tumor dari payudara mencit, organ paru dan kelenjar limfena. Setelah diproses, tumor tersebut diukur berat (gr), dan volumenya (ml) dengan hukum Archimedes. Sedangkan untuk organ paru dan kelenjar limfe aksilla mencit diperiksa dibawah mikroskop dengan perbesaran 50, 100, dan 400 kali, untuk menilai ada dan tidaknya metastasis.

Data hasil penelitian yaitu berat dan volume tumor, ada dan tidaknya metastasis ke organ paru, dan kelenjar limfe aksilla kelompok kontrol dan perlakuan. Setelah diedit, data-data tersebut dimasukkan ke dalam komputer. Kemudian dilakukan analisis statistik dengan *SPSS 13.0 for Windows*. Data dari dua kelompok tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov Smirnov*. Bila distribusi datanya normal, dilakukan analisis parametrik dengan *Independent Sample T - Test*, sedangkan bila distribusi datanya tidak normal, dilakukan analisis non parametrik dengan uji *Mann-Whitney*. Nilai kemaknaan atau signifikasi uji ini adalah apabila nilai $p < 0,05$ (tingkat kepercayaan 95%).

HASIL

A. UKURAN TUMOR

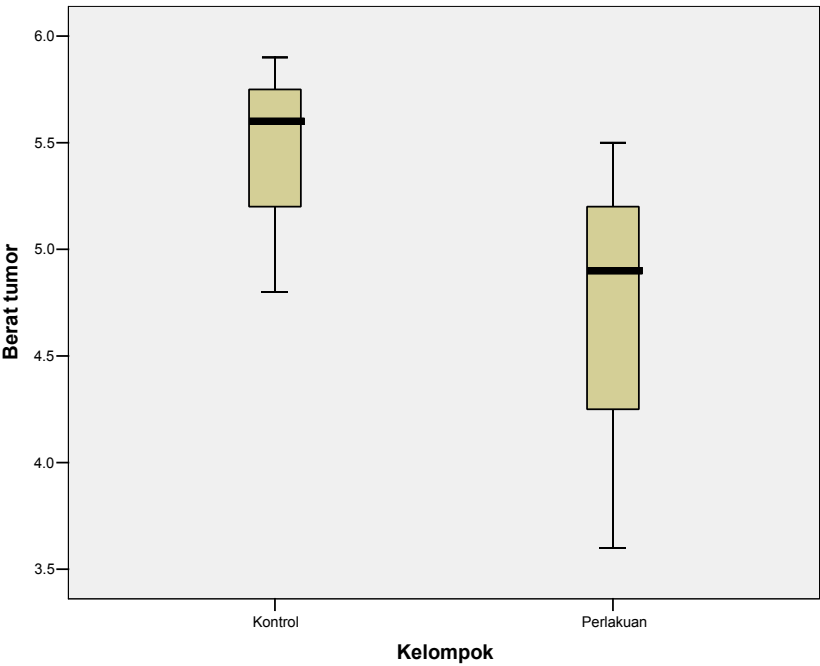
Tabel 1 menampilkan berat dan volume tumor masing-masing 3 mencit pada kedua kelompok. Kelompok kontrol mempunyai rerata berat 3.87 gr, rerata volume 3.16 ml. Kelompok perlakuan mempunyai rerata berat 1.67 gr, rerata volume 1.67 ml.

Tabel 1. Berat dan volume *Adenocarcinoma mammae* mencit C3H

Kelompok	Berat <i>Adenocarcinoma mammae</i> mencit C3H	Volume <i>Adenocarcinoma mammae</i> mencit C3H
	berat (gram)	volume (ml)
K – 1	3.83	3.0
K – 2	3.00	2.5
K – 3	4.79	4.0
P – 1	1.70	2.0
P – 2	1.05	1.0
P – 3	2.26	2.0

Seluruh data berat dan volume tumor diatas diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, dan

didapatkan ternyata data berat tumor baik dari kelompok kontrol ($p=0,920$) maupun perlakuan ($p=0,918$) terdistribusi normal ($p>0,05$), yang dilanjutkan dengan analisis parametrik *Independent Sample T Test*. Untuk volume tumor distribusi data kelompok kontrol ($p=0,637$) adalah normal ($p>0,05$), sedangkan untuk kelompok perlakuan ($p=0,0$) terdistribusi tidak normal ($p<0,05$), yang dilanjutkan dengan analisis non-parametrik Mann Whitney, ternyata terbukti adanya perbedaan berat ($p=0,024$) dan volume tumor ($p=0,046$) antara kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P) secara signifikan ($p<0,05$).



Gambar 1. Grafik Box-Plot berat tumor kelompok kontrol dan perlakuan

Gambar 2. Grafik Box-Plot volume tumor kelompok kontrol dan perlakuan

B. GAMBARAN HISTOLOGIK PARU DAN LIMFE

Pada tabel 2 ditampilkan data ada dan tidaknya metastasis ke organ paru dan kelenjar limfe.

Tabel 2. Adanya metastasis ke paru dan kelenjar limfe aksilla mencit C3H

Kelompok	Metastasis ke organ paru mencit C3H		Metastasis ke kelenjar limfe mencit C3H	
	ya	tidak	ya	tidak
K – 1	-	√	-	√
K – 2	-	√	-	√
K – 3	-	√	-	√
P – 1	-	√	-	√
P – 2	-	√	-	√
P – 3	-	√	-	√

Data tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh sampel dari kelompok K dan P memperlihatkan tidak ada metastasis baik di organ paru maupun kelenjar limfe aksilla mencit C3H.

PEMBAHASAN

Sel-sel kanker dapat tumbuh dari lambat sampai cepat, progresif dan kacau, terdapat banyak gambaran mitosis dan abnormal, serta terdapat beberapa kekurangan diferensiasi disertai anaplasia dan struktur sel yang atipik.⁹ Sifat sel-sel kanker adalah “antisosial” terhadap sel-sel normal tubuh, tidak menaati peraturan teritorial biasa dan tumbuh pada tempat-tempat yang tidak semestinya, dan tidak memberi respon terhadap pengendalian diri biasa tentang ukuran sel atau tentang laju pertumbuhan populasi itu.¹⁰

Sebagian besar kanker penyebabnya belum diketahui secara spesifik. Diantara faktor-faktor yang memainkan peran penting dalam kankerigenik adalah faktor mutasi, genetik, lingkungan, virus dan agen fisik.¹¹ Sel kanker payudara juga memperbanyak diri dengan melakukan pembelahan melalui tahap-tahap seperti replikasi DNA, mengkopi DNA (fase S), dan akhirnya membelah (masuk fase M).¹²

Intinya kanker merupakan penyakit mitosis, di mana kita menjumpai multiplikasi sel yang abnormal disertai kegagalan apoptosis.¹³ Proses karsinogenesis dapat dijelaskan melalui tiga tahap yaitu tahap inisiasi,

promosi, dan progresi.¹⁴

Destruksi sel tumor *in vitro* oleh sel Limfosit T (sel T) spesifik dapat terjadi baik pada tumor yang padat maupun yang tidak. Destruksi tumor terjadi atas pengaruh sel Tc, yang memiliki spesifitas terhadap antigen permukaan sel tumor. Sel T yang teraktivasi melepaskan limfokin seperti IFN yang mengaktifkan efek lisis sel NK, Limfotoksin (LT) yang dapat langsung menghancurkan sel tumor, bahan kemotaktik (CFM), *Migration Inhibition Factor* (MIF) dan *Macrophage Activating Factor* (MAF). Limfokin-limfokin ini mengerahkan dan mengaktifkan makrofag yang mempunyai efek sitotoksik dan mencegah multiplikasi sel tumor. Limfokin lain seperti IL-2 mengaktifkan respon spesifik sel B dan sel T lain.¹⁵

Dari penelitian ini, diperoleh hasil bahwa dengan pemberian ekstrak tapak dara dengan dosis 19,5 mg/ekor/hari dan temulawak dengan dosis 10,4 mg/ekor/hari lewat sonde lambung selama tiga minggu pada mencit C3H, didapatkan berat dan volume tumor kelompok perlakuan yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis organ paru dan kelenjar limfe aksilla tidak ditemukan adanya metastasis pada kedua organ tersebut.

Data-data penelitian diatas menjelaskan bahwa efek dari ekstrak tapak dara adalah menghambat polimerasi mikrotubuli mitotik yang selanjutnya menghambat proses mitosis pada fase metafase, serta efek dari temulawak yaitu memicu sel B dan sel T yang selanjutnya meningkatkan respon imun seluler dan humoral memang memberikan perbedaan pada berat dan volume tumor. Maka, dengan pemberian kedua ekstrak tersebut progresifitas sel-sel tumor menjadi terhambat.

Tetapi pemberian ekstrak tapak dara dan temulawak ini tidak memberikan pengaruh yang berarti terhadap ada dan tidak adanya metastasis baik ke organ paru maupun kelenjar limfe, terbukti dengan tidak adanya metastasis untuk kelompok kontrol. Tidak adanya metastasis ini dapat dijelaskan dengan beberapa kemungkinan, yaitu; 1) jangka waktu penelitian yang kurang panjang sehingga belum terjadi metastasis pada kedua kelompok mencit, 2) perangai biologik tumor yang bermacam-macam sehingga tidak dapat diprediksikan apakah tumor tersebut akan metastasis atau tidak, 3) jumlah sampel penelitian yang terbatas, sehingga tidak didapatkan sampel yang sesuai dengan kriteria kelompok.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak tapak dara dengan dosis 19,5 mg/ekor/hari dan temulawak dengan dosis 10,4 mg/ekor/hari lewat sonde lambung selama tiga minggu menimbulkan perbedaan berat dan volume tumor pada

kelompok kontrol dan perlakuan. Namun pemberian ekstrak tapak dara dan temulawak tersebut tidak memberikan pengaruh terhadap ada dan tidaknya metastasis ke organ paru dan kelenjar limfe aksilla mencit C3H.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek kombinasi ekstrak *Catharanthus roseus* dan *Curcuma xanthorrhiza* terhadap ada dan tidaknya metastasis ke organ paru dan kelenjar limfe aksilla mencit C3H dengan sampel yang lebih mencukupi dan jangka waktu penelitian yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT dan berterima kasih kepada Orang tua yaitu Bapak dan Ibu atas dorongan dan doanya, dr. Trilaksana Nugroho, MKes, atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, dr. Neni Susilaningsih, MKes selaku reviewer, staf laboratorium Patologi Anatomi FK-UNDIP , Biokimia FK-UNDIP, staf laboratorium Biologi FMIPA-UNNES, PT. PHAPROS Semarang, serta teman-teman 2002 dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kardinan A, Taryono. Tanaman Obat Penggempur Kanker. Jakarta: Agromedia Pustaka. 2004: 18-20
2. Mangan Y. Cara Bijak Menaklukkan Kanker. Jakarta : Agro Media Pustaka, 2003.
3. Anonim. Tapak dara penumpas kanker payudara [disitasi 9 September 2005]. http://www.Indomedia.com/Intisari/2001/Jan/Tapak_dara.htm.
4. Saputra K, Soeprapto M, Roem S. Terapi Biologi Untuk Kanker. Surabaya : Airlangga University Press. 2000 : 57
5. Purnomowati S, Yoganingrum A. Tinjauan Literatur Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*). Pusat Dokumentasi dan Informasi Ilmiah, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia. Jakarta, 1997
6. Afifah E, dkk. Khasiat dan Manfaat Temulawak. Jakarta: Agromedia Pustaka. 2005: 9-10,12
7. Ruddon RW. The Vascularization of Tumors. Cancer Biology 1981 : 114-24
8. Tim Penanggulangan & Pelayanan Kanker Payudara Terpadu Paripurna. Penatalaksanaan Kanker

Payudara Terkini. Jakarta: Pustaka Populer Obor. 2003: 46-50

9. Djerban Z, Rose L, Poetiray E, Soehartati. Kanker payudara: Yang Penting dan Perlu untuk Diketahui. *Medicinal Jurnal Kedokteran Kanker Payudara* 2003 Juli;4(2):8-12.
10. Anonim. Memahami kanker untuk penanganan yang efektif [disitasi 9 September 2005].
http://www.sentrabd.com/news_memahami_kanker.htm.
11. Chen S. Aromatase and Breast Cancer [disitasi 4 Desember 2004]. Available from: URL:HYPERLINK
<http://www.bioscience.org/1998/v3/d/chen/chen.pdf>
12. Anonymous. Cell Reproduction : Mitosis and Cancer [disitasi 2 Oktober 2004]. Available from URL :
HYPERLINK [http://www.biology.iupui.edu/biocources/N100/2k3ch8 mitosis notes.html](http://www.biology.iupui.edu/biocources/N100/2k3ch8%20mitosis%20notes.html)
13. Corvo, Philop R. Cancer Basics : What is Cancer ? 2000 [disitasi 4 Desember 2004]. Available from
URL : HYPERLINK [http://www.drcorvo.yourmd.com/ypol/user/userMain. asp?siteid=1721396](http://www.drcorvo.yourmd.com/ypol/user/userMain.asp?siteid=1721396)
14. Darwis I. Pencegahan, diet, dan kanker. *Medicinal Jurnal Kedokteran Kanker Payudara* 2003; Vol 4 :
4-7
15. Baratawidjaja KG. Imunologi Dasar, edisi ke-5. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 2000 : 219-22